

Seroepidemiologie der Hepatitis A und Hepatitis B in Surabaya (Indonesien)

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von

Soebianto

aus

Surabaya

1985

Seroepidemiologie der Hepatitis A und Hepatitis B in Surabaya (Indonesien)

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von

Soebianto

aus

Surabaya

1985

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. G.Frösner
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. F.Deinhardt
Dekan:	Prof. Dr. W.Spann
Tag der Mündlichen Prüfung:	07.06.1985

Mein besonderer Dank gilt

Herrn Prof. Dr. Gert Frösner, Max-von-Pettenkofer-Institut
der Ludwig-Maximilians-Universität, für die Überlassung
des Themas und die liebenswürdige Betreuung;

Herrn Dr. Horst Jüptner (Solingen) für die freundliche Be-
ratung

sowie

allen Assistentinnen des Hepatitislabor im Max-von-
Pettenkofer-Institut für ihre stetige Hilfsbereitschaft.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554624_0097

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1
2. Material und Methode	9
2.1 Untersuchte Seren	9
2.1.1 Seren von Blutspendern	9
2.1.2 Seren von Kindern mit nicht hepatischen Erkrankungen	9
2.1.3 Seren von Neugeborenen	10
2.2 Untersuchungsmethoden	10
2.2.1 Nachweis und quantitative Bestimmung der Antikörper gegen Hepatitis A Virus (Anti-HAV)	10
2.2.2 Nachweis und quantitative Bestimmung des Hepatitis-B-Oberflächenantigens (HBsAg)	12
2.2.3 Subtypen Bestimmung des Hepatitis-B-Ober- flächenantigens	13
2.2.4 Nachweis und quantitative Bestimmung der Antikörper gegen HBsAg (Anti-HBs)	13
2.2.5 Nachweis und quantitative Bestimmung der Antikörper gegen HBcAg (Anti-HBc)	14
2.2.6 Nachweis des Hepatitis-B-e-Antigens (HBeAg)	15
2.2.7 Nachweis und Titration der Röteln-Anti- körper	15
3. Ergebnisse	17
3.1. Durchseuchung mit Hepatitis A	17
3.2 Durchseuchung mit Hepatitis B	20
3.2.1 Häufigkeit von Anti-HBs	20

3.2.2	Häufigkeit von Anti-HBc	23
3.2.3	Häufigkeit von HBsAg	24
3.2.4	HBeAg bei HBsAg-positiven Personen	24
3.2.5	Konzentration und Subtyp von HBsAg	25
3.2.6	Gesamtdurchseuchung mit Hepatitis B	27
3.3	Stärke der humoralen Immunantwort	28
3.3.1	Titration von Anti-HAV	28
3.3.2	Titration von Anti-HBs	30
3.3.3	Titration von Anti-HBc	33
3.3.4	Titration von Röteln-Antikörper.....	36
4.	Diskussion	40
4.1	Durchseuchung mit Hepatitis A	40
4.2	Durchseuchung mit Hepatitis B	45
4.3	Stärke der humoralen Immunantwort gegen Hepatitis A, B und Röteln	54
5.	Zusammenfassung	60
	Literaturhinweise	62

1. Einleitung

Mindestens drei verschiedene Formen der Virushepatitis im engeren Sinne sind heute bekannt. Die Hepatitis A, die Hepatitis B und die Nicht-A-nicht-B-Hepatitis. Letztere wird vermutlich durch verschiedene, bisher jedoch nicht im einzelnen identifizierte Erreger hervorgerufen. In Tab.1 sind die Eigenschaften der verschiedenen Erreger und der epidemiologischen, sowie klinischen Charakteristiken der verschiedenen Formen der Virushepatitis zusammengestellt (9).

Nach der Entdeckung des "Australia Antigens" durch Blumberg 1964 und dessen Zuordnung zum Hepatitis B Virus durch Prinz 1968, war erstmals ein serologischer Nachweis einer der Formen der Virushepatitis möglich. Weitere Testmethoden zum Nachweis weiterer Antigene und Antikörper des Hepatitis B Virus haben die Diagnostik der Hepatitis B in den siebziger Jahren weiter verbessert. Insbesondere der Nachweis der Antikörper gegen Hepatitis B hat es ermöglicht, die Durchseuchung der Hepatitis B in verschiedenen Bevölkerungsgruppen und in verschiedenen geographischen Regionen zu untersuchen.

Tabelle 1: Charakteristika der verschiedenen Formen der Virushenatitis
(Entnommen aus Literatur Nr. 9)

	Hepatitis A	Hepatitis B
Erreger a) Größe b) Nukleinsäure	27 nm Einzelstrang RNS	42 nm Zirkuläre, teilweise doppelsträngige DNS
Empfängliches Versuchstier	Krallenaaffe, Schimpanse	Schimpanse
Infektionsquelle	Stuhl	Blut, Körpersekrete
Infektionsmodus	Orale Aufnahme mit kontaminierten Nahrungsmitteln und Getränken	Parenterale Aufnahme, Intimkontakt
Inkubationszeit	14-40 Tage	40-160 Tage
Chronische Virusträger in der Bevölkerung	nein	ja
Entwicklung chronischer Hepatitiden	nein	ja
Passive Immunisierung	ja, mit normalem Immunglobulin	ja, mit Hepatitis-B-Immunglobulin
Aktive Immunisierung	in der Entwicklung	Totimpfstoff aus gereinigtem HBsAg

Nach der Entdeckung des Hepatitis A Virus durch Finestone und Mitarbeiter (11) 1973 konnten auch serologische Nachweismethoden für Hepatitis A entwickelt werden.

Das Hepatitis A Virus, das zur Gruppe der Picorna-Viren gehört, ist bereits in den letzten zwei Wochen der Inkubationszeit und zu Beginn der Erkrankung im Stuhl der Patienten nachweisbar; bei 50 bis 90% der Fälle verläuft die Krankheit subklinisch. Die Übertragung des Virus erfolgt auf faecal-oralem Wege, und die Erkrankung hinterläßt eine lebenslange Immunität. Ein Übergang in eine chronische Hepatitis wurde bisher nicht beobachtet. Bereits in der akuten Krankheitsphase sind im Serum Hepatitis-A-Antikörper der IgM-Klasse und später in der Rekonvaleszentenphase auch solche der IgG-Klasse vorhanden.

Explosionsartige Epidemien werden durch Genuß von kontaminiertem Trinkwasser, Fruchtsäften, Salat und nach Muschelgenuß beobachtet. Epidemien durch Kontaktinfektionen treten besonders in Kinderheimen, Kindergärten, Kasernen und Gefängnissen auf.

Im zweiten Weltkrieg wurde mehrfach die Infektion ganzer Truppeneinheiten beobachtet. Dienstag et al (24) betonen, daß es bei geistig retardierten Patienten zu einer höheren Durchseuchung mit Hepatitis A und B kommt, wenn diese Kranken in einer der oben angeführten Institutionen untergebracht sind.

Im Gegensatz zur Hepatitis B spielt die Übertragung durch Intimkontakt (Homosexuelle) bzw. bei Bluttransfusionen (Hämodialysepatienten) keine Rolle. In Tab.2 sind die verschiedenen Antigene und Antikörper des Hepatitis A und B Virus sowie deren von der WHO empfohlene Abkürzungen (42) wiedergegeben.

Das Hepatitis B Virus ist von wesentlich komplizierterer Struktur. Das komplette Virion (Dane-Partikel) ist ein kugelförmiges Gebilde mit einer äußeren Hülle (Surface) und einem Kern (Core) und besitzt unterschiedliche Antigendeterminanten, nämlich das HBsAg (identisch mit dem von Blumberg beschriebenen Australia-Antigen) und das HBcAg. Ein weiteres Antigen, das HBeAg, stellt ein Abbauprodukt des HBcAg dar. Eine bestehende oder abgelaufene Hepatitis-B-Infektion kann durch den serologischen Nachweis dieser verschiedenen Antigene oder deren Antikörper dokumentiert werden.

Tabelle 2: Terminologie der Antigene und Antikörper
der Hepatitis (42)

HBV	=	Hepatitis B Virus
HBsAg	=	Hepatitis-B-Oberflächenantigen
Anti-HBs	=	Antikörper gegen HBsAg
HBcAg	=	Hepatitis-B-Core-Antigen
Anti-HBc	=	Antikörper gegen HBcAg
HBeAg	=	Hepatitis-B-e-Antigen
Anti-HBe	=	Antikörper gegen HBeAg
HAV	=	Hepatitis A Virus
Anti-HAV	=	Antikörper gegen HAV

Das HBsAg, ein Lipoprotein, ist ein wichtiges Kennzeichen potentieller Infektiösität und kann in den letzten Wochen der Inkubationszeit von Erkrankungsbeginn in Blut, Schweiß, Sperma und in der Muttermilch des Infizierten nachgewiesen werden. Es hat verschiedene immunologische Subspezifitäten: die Antigendeterminante a, die allen Virusstämmen gemeinsam ist, und die alternativ vorhandenen Determinanten d oder y sowie w oder r. Diese Subtypen sind von großer epidemiologischer Bedeutung, da bei Epidemien Infektionsketten verfolgt und Infektionsquellen nachgewiesen bzw. ausgeschlossen werden können. Das HBsAg kann bei einer chronischen Infektion jahre- bzw. lebenslang im Serum nachgewiesen werden.

Zwischen dem Verschwinden des HBsAg und dem Auftreten von Anti-HBs können Wochen bis Monate liegen (diagnostische Lücke). Das Vorhandensein von Anti-HBs bedeutet Immunität gegen Hepatitis B.

HBcAg ist im Blut serologisch nicht nachweisbar, da es im Blut nicht frei, sondern nur als Bestandteil des kompletten Virus von HBsAg eingehüllt vorkommt. Anti-HBc ist bereits in der Inkubationszeit nachweisbar,

seine Bildung unterbleibt nur in seltenen Fällen bei immundefizienten Patienten. Sein Fehlen bei einer akuten Hepatitis schließt eine Erkrankung an Hepatitis B aus.

Das HBeAg ist bereits in der Inkubationszeit und bei Krankheitsbeginn nachweisbar. Es ist ein wichtiges Kriterium für die Infektiösität des Erkrankten. Das Blut von Patienten, die HBsAg und HBeAg positiv sind, ist hochinfektiös, auch wenn keine Zeichen einer chronischen Erkrankung bestehen. Daß es ein wichtiger Marker für die Infektiösität ist, beweist die Tatsache, daß von HBsAg-positiven Müttern fast nur die zusätzlich HBeAg-positiven eine Hepatitis auf das Kind übertragen.

Die Gefährlichkeit der Hepatitis B liegt darin, daß sie eine relativ schlechte Prognose hat. Sie kann in bis zu 10% der Fälle in eine chronische Form (chronisch persistierende Hepatitis, chronisch-aggressive Hepatitis mit möglichem Übergang in eine Leberzirrhose und/oder ein Leberzellkarzinom), bzw. in etwa 1% in eine akute Leberatrophie übergehen.

Die Virushepatitis ist eine häufige und schwerwiegende Infektionskrankheit. Neben schwerem, manchmal tödlichem akutem Verlauf kann es bei der Hepatitis B und der Nicht-A-nicht-B-Hepatitis zu chronischen Erkrankungen mit Übergang in eine Leberzirrhose kommen. Eine ätiologische Beziehung zwischen dem primären Leberzellkarzinom und der Hepatitis B ist aufgrund vieler epidemiologischer Beobachtungen sehr wahrscheinlich (36). Beim medizinischen und paramedizinischen Personal stellen die Hepatitis B und die Nicht-A-nicht-B-Hepatitis die wichtigen Berufserkrankungen dar. Es wird angenommen, daß es weltweit mehr als 160 Mill. chronische Hepatitis-B-Virus-Träger (37) gibt, die als Infektionsquelle für Kontaktpersonen dienen können.

Da zuverlässige und empfindliche Methoden zum Nachweis der Hepatitis A und B erst seit wenigen Jahren verfügbar sind, fehlen bisher vor allem aus Entwicklungsländern seroepidmiologische Durchseuchungsdaten. Die vorliegende Arbeit zeigt erstmals solche Durchseuchungsdaten für verschiedene Bevölkerungsgruppen aus Surabaya, der Hauptstadt von Ost-Java auf.

2. Material und Methoden

2.1 Untersuchte Seren

2.1.1 Seren von Blutspendern

Seren von 370 Blutspendern wurden zwischen Juli und Oktober 1980 in der Blutspenderzentrale der Universitätsklinik in Surabaya während den regulären Blutspendeterminen gesammelt. Die Seren wurden bis zur Untersuchung bei -20°C gelagert. 317 Blutspender stammen aus dem Stadtgebiet von Surabaya, 53 aus der ländlichen Umgebung. Die Hygiene- und Lebensbedingungen der Blutspender aus der Stadt und dem Land wiesen nur geringe Unterschiede auf. Alle Blutspender waren Malayen. Bei diesen Blutspendern wurde das Alter und das Geschlecht registriert. 25 Blutspender waren weiblich und 345 Blutspender männlich.

2.1.2 Seren von Kindern mit nicht-hepatischen Erkrankungen

Von Kindern, die wegen nicht-hepatischen Erkrankungen in der pädiatrischen Abteilung der Universitätsklinik in Surabaya stationär oder ambulant behandelt wurden, wurden 193 Seren gesammelt. Es handelte sich meist um

Infektionen des oberen Respirationstraktes und Gastroenteropathien. Bei allen Kindern wurden Alter und Geschlecht zur statistischen Auswertung registriert.

Es handelte sich um 104 Mädchen und 89 Jungen.

2.1.3 Seren von Neugeborenen

Von 12 Neugeborenen (Alter unter 7 Tagen) wurden Seren in der gynäkologischen und geburtshilflichen Abteilung der Universitätsklinik in Surabaya gesammelt. 7 der 12 Neugeborenen waren weiblichen Geschlechts.

2.2. Untersuchungsmethoden

2.2.1 Nachweis und quantitative Bestimmung der Antikörper gegen Hepatitis A Virus

Der Nachweis von Anti-HAV erfolgte mit einem Festphase-Radioimmunassay (HAVAB, Abbott Lab./North Chicago, USA). Es handelt sich hierbei um einen kompetitiven Test. Es werden 0,1 ml des zu untersuchenden Serums mit der gleichen Menge eines radioaktiv markierten Anti-HAV gemischt und die konkurrierende

Bindungsmenge des markierten Anti-HAV an einer mit Hepatitis-A-Antigen bedeckten Festphase (an einer Kunststoffkugel) gemessen. Ist kein Anti-HAV im Testserum vorhanden, so wird das gesamte radioaktiv markierte (125 J) Anti-HAV an die Festphase gebunden. Befindet sich dagegen viel Anti-HAV im Testserum, so wird fast das gesamte markierte Anti-HAV an der Bindung gehindert. Aus dem Prozentsatz der Verhinderung der Bildung der radioaktiven Antikörper (Inhibition) kann mit Hilfe einer Standard-Verdünnungskurve der genaue Titer des Testserums ermittelt werden (15).

Als Titer eines Serums ist diejenige Serumverdünnung definiert, bei der 50% der radioaktiven Antikörper an einer Bindung an die Festphase gehindert werden. Zur Standardisierung der Antikörper-Titer wurde das Referenz-Anti-HAV-Serum des Paul-Ehrlich-Instituts in Frankfurt verwendet. Dieses Serum enthält 250 Antikörper Einheiten pro Milliliter (bzw. 100 Einheiten pro Ampulle mit 0,4 ml). Da dieses Serum im verwendeten Radioimmunassay-Test einen Titer von 1:2500 zeigt, sind bei einem Titer des Testserums von 1:1 = 0,1 Antikörper Einheiten (100 mEinheiten) pro ml Serum vorhanden.

2.2.2 Nachweis und quantitative Bestimmung von HBsAg

Der Nachweis des HBsAg erfolgt mit einem Festphase-Radioimmunassay (AUSRIA II, Abbott Lab./North Chicago, USA). Es handelt sich hierbei um einen Sandwich-Test, bei dem eine Anti-HBs-beladene Kunststoffkugel nacheinander mit dem Testserum und dann mit radioaktiv-markiertem Anti-HBs inkubiert wird. Als positives Testergebnis wird eine Bindung von Radioaktivität gewertet, die gleich oder größer als die 2,1-fache Bindung der negativen Kontrolle ist.

Die quantitative Bestimmung der HBsAg erfolgt ebenfalls mit dem AUSRIA II-Test unter Verwendung von Referenz-Seren des Paul-Ehrlich-Instituts vom immunologischen Subtyp ad oder ay des HBsAg (15). Diese Seren enthalten 50000 ng HBsAg, was laut Definition 50000 nationaler Einheiten an HBsAg entspricht.

Die im Testserum vorhandene HBsAg Menge wurde graphisch aus einer Verdünnungsreihe des entsprechenden Referenz-Serums des gleichen immunologischen Subtyps entnommen. Sofern keine Subtypen des HBsAg im Testserum möglich waren, wurde ein Mittelwert aus den beiden Referenz-Kurven verwendet.

2.2.3 Subtypen Bestimmung des HBsAg

Die Bestimmung der Subtypen d und y des HBsAg erfolgt mit Hilfe der Neutralisation monospezifischer Antisera (die Seren wurden freundlicherweise von Dr. Overby/Abbott Lab. North Chicago zur Verfügung gestellt). 0,1 ml einer entsprechenden Verdünnung des monospezifischen Antiserums, die eine etwa 10-fache Bindung von Radioaktivität der negativen Kontrolle im Anti-HBs-Test hervorruft, wird mit 0,1 ml des HBsAg-haltigen Serums vermischt. Nach vier Stunden Inkubation bei Zimmertemperatur wird das noch in der Mischung nachweisbare Anti-HBs ermittelt (siehe 2.2.4). Bei Abnahme der Antikörper-Aktivität um mehr als die Hälfte wird das Vorliegen der entsprechenden Subtypen des HBsAg angenommen.

2.2.4 Nachweis und quantitative Bestimmung von Antikörpern gegen HBsAg (Anti-HBs)

Anti-HBs wird mit einem Festphase-Radioimmunassay-Test nachgewiesen (AUSAB, Abbott Lab./North Chicago, USA). Bei dem Testprinzip handelt es sich ebenfalls wie bei der HBsAg-Bestimmung um einen Sandwich-Test. An die Festphase gebundenes HBsAg wird nacheinander mit Test-

serum und mit einem radioaktiv markierten HBsAg inkubiert. Eine Bindung der Radioaktivität, die gleich oder größer als das 2,1-fache der negativen Kontrolle ist, wird als positiv gewertet.

Die quantitative Bestimmung der Anti-HBs erfolgt graphisch mit Hilfe der Verdünnungskurve des Anti-HBs-Referenz-Serums der WHO. Dieses Serum enthält 50 I.E. pro Ampulle. Alle Mengenangaben werden in mI.E. pro ml gemacht.

2.2.5 Nachweis und quantitative Bestimmung von Antikörper gegen HBcAg (Anti-HBc)

Anti-HBc wird mit einem kompetitiven Festphase-Radioimmunassay-Test nachgewiesen (CORAB-Test, Abbott Lab./North Chicago, USA). Eine Verminderung der Bindung des radioaktiv markierten Anti-HBc um 50% oder mehr gilt als positives Testergebnis. Wie bei der quantitativen Bestimmung von Anti-HAV, wird der genaue Anti-HBc-Titer aus einer Verdünnungskurve eines Referenz-Serums graphisch ermittelt. Da kein international anerkanntes Referenz-Serum für Anti-HBc zur Verfügung stand, wurde bei jeder Bestimmung ein laborinternes

Referenz-Serum (16) mitgeführt, das neben einem hohen Anti-HBe-Titer einen hohen Anti-HBc-Titer von etwa 1: 50000 aufweist. Auf eine Umrechnung in artifizielle Antikörper-Einheiten wurde jedoch verzichtet, und es wird für alle Seren jeweils der 50% Inhibition Titer angegeben.

2.2.6 Nachweis des Hepatitis-B-e-Antigens (HBeAg)

HBeAg wurde wie HBsAg mit einem Festphase-Radioimmunoassay nach dem Sandwich-Prinzip nachgewiesen (Abbott HBe Test, Abbott Lab./North Chicago, USA). Eine Bindung der Radioaktivität gleich oder größer als das 2,1-fache der negativen Kontrolle gilt als positiv.

2.2.7 Nachweis und Titration von Röteln-Antikörpern

Zum Nachweis und zur quantitativen Bestimmung von Röteln-Antikörpern wurde der Hämagglutinationshemmtest verwendet. Für die Bestimmung wurden die Serumproben für 30 Minuten bei 56°C Hitze inaktiviert. Dann erfolgte eine Absorption unspezifischer Reaktivität durch Zugabe von Taubenerythrozyten und Kaolin.

0,2 ml Serum wurden mit 0,2 ml Dextrose-Gelatin-Veronal-Puffer (DGV) und 0,1 ml einer 50%igen Taubenerythrozytensuspension gemischt und für eine Stunde bei 4°C inkubiert. Dann wurden 1,1 ml Kaolin-Suspension (Behringwerke, Marburg) zugegeben und nochmals für 30 Minuten bei Zimmertemperatur inkubiert. Nach Sedimentation von Erythrozyten und Kaolin in der Laborzentrifuge (5 Minuten, 1000 RPM) wurde der Überstand (Serumverdünnung 1:8) in den Test eingesetzt.

In das erste Loch einer Serumverdünnungsreihe werden jeweils 0,25 ml DGV-Puffer und Serumverdünnung eingesetzt (Serumkontrolle). Ab dem zweiten Loch werden zu 0,25 ml einer Serumverdünnungsreihe (beginnend mit Titer 1:8) jeweils 0,25 ml des auf 4 hämagglutinierende Einheiten verdünnten Rötelnantigens gegeben. Nach einer Stunde bei Raumtemperatur erfolgt die Zugabe von 0,25 ml einer 0,2%igen Taubenerythrozytensuspension in DGV-Puffer. Nach einer weiteren Inkubation für eine Stunde bei Zimmertemperatur erfolgt die Ablesung.

3. Ergebnisse

3.1 Durchseuchung mit Hepatitis A

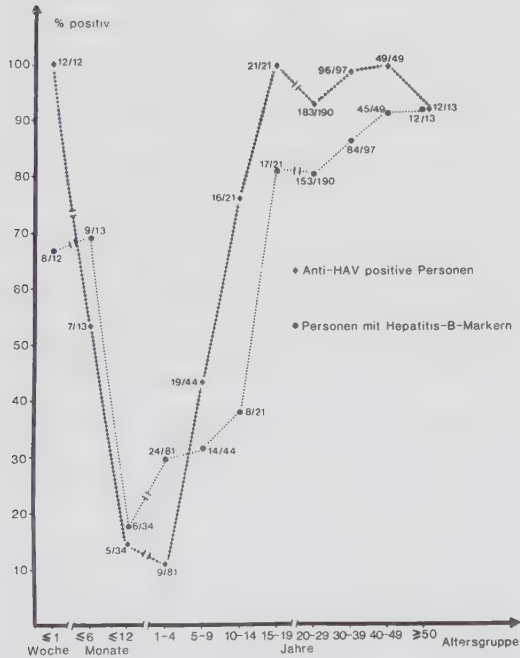
Zur Ermittlung der normalen Durchseuchung der Bevölkerung mit Hepatitis A wurden die Seren der 12 Neugeborenen, der 193 Kinder mit nicht-hepatischen Erkrankungen und der 370 gesunden Blutspender auf Anti-HAV untersucht. Praktisch alle Blutspender waren Anti-HAV positiv und hatten damit eine Hepatitis-A-Infektion durchgemacht (siehe Tab.3 und Abbildung 1), nämlich 361 von 370 Personen = 98%. Auch alle untersuchten Neugeborenen waren Anti-HAV positiv.

Bei kleinen Kindern nahm die Häufigkeit von Anti-HAV zunächst ab und erreichte in der Altersgruppe von 1 bis 4 Jahre ein Minimum (9 von 81 = 11%). Mit weiterem Altersanstieg kam es dann zu einer schnellen Durchseuchung mit Hepatitis A (43% Anti-HAV-positive Personen bei 44 untersuchten Kindern der Altersgruppe von 5 bis 9 Jahre und 76% Anti-HAV-positive Personen unter 21 untersuchten Kindern der Altersgruppe von 10 bis 14 Jahre).

Tabelle 3: Häufigkeit von Anti-HAV in verschiedenen Altersgruppen der Bevölkerung von Surabaya

Altersgruppe	Gesamtzahl	Anti-HAV pos. Zahl %	
bis 1 Woche	12	12	100
bis 6 Monate	13	7	54
bis 12 Monate	34	5	15
1-4 Jahre	81	9	11
5-9 Jahre	44	19	43
10-14 Jahre	21	16	76
15-19 Jahre	21	21	100
20-29 Jahre	190	183	96
30-39 Jahre	97	96	99
40-49 Jahre	49	49	100
über 50 Jahre	13	12	92
Summe	575	429	75

Abbildung 1: Häufigkeit von Anti-HAV und Hepatitis-B-Markern (Anti-HBs und/oder Anti-HBc und/oder HBsAg) in verschiedenen Altersgruppen von Personen aus Surabaya



3.2 Durchseuchung mit Hepatitis B

3.2.1 Häufigkeit von Anti-HBs

Anti-HBs konnte bei 8 von 12 Neugeborenen (67%) nachgewiesen werden (siehe Tab.4), und auch Kinder bis zu 6 Monaten waren noch in 54% Anti-HBs positiv, dann sank die Häufigkeit von Anti-HBs bei Kindern von 6 Monaten bis zu 12 Monaten auf 18% (6 von 34 Kindern waren positiv). Zwischen dem 1. und 14. Lebensjahr wurde eine etwa gleichbleibende Durchseuchung von 25 bis 29% registriert. Dann folgte ein rascher Anstieg auf 71% in der Altersgruppe der 15- bis 19-jährigen (15 von 21 Jugendlichen waren positiv) und der 20- bis 29-jährigen (135 von 190 Personen waren positiv). Dann wurde nur noch ein langsamer weiterer Anstieg auf maximal 85% in der Altersgruppe von Personen über 50 Jahre registriert. Insgesamt waren 74% der erwachsenen Blutspender (237 von 370 Personen) und 58% (334 von 575 Personen) aller untersuchten Personen Anti-HBs positiv.

Es bestand kein Geschlechtsunterschied im Prozentsatz der Anti-HBs-positiven Personen: 225 von 345 männlichen Blutspendern (74%) und 18 von 25 weiblichen Blutspendern (72%) waren Anti-HBs positiv (siehe Tab.5).

Tabelle 4: Häufigkeit serologischer Hepatitis-B-Marker in verschiedenen Altersgruppen der Bevölkerung von Surabaya

Alters- gruppe	Gesamt- zahl	Anti-HBs positiv Zahl %	Anti-HBc ⁺ positiv Zahl %	HBsAg positiv Zahl %	Mit irgendeinem serologi- schen Hepatitis-B-Marker Zahl %				
bis 1 Woche bis 6 Monate bis 12 Monate	12 13 34	8 (3) 7 (5) 6 (4)	67 54 18	5 2 2	42 15 6	0 1 0	0 8 0	8 9 6	67 69 18
1-4 Jahre 5-9 Jahre 10-14 Jahre 15-19 Jahre	81 44 21 21	23 (16) 11 (5) 6 (3) 15 (2)	28 25 29 71	7 6 3 13	9 14 14 62	8 / 5 / 10 1 / 1 / 2 1 3 / 1 / 14	24 14 8 17	30 32 38 81	
20-29 Jahre 30-39 Jahre 40-49 Jahre über 50 Jahre	190 97 49 13	135 (27) 72 (7) 40 (9) 11 (1)	71 74 82 85	112 (4) 65 (2) 31 (3) 10	59 67 63 77	18 / 5 / 9 14 / 5 / 14 3 / 2 / 6 1 8	153 84 45 12	81 87 92 92	
Summe	575	334 (82)	58	256 (9)	45	50 / 19 / 9	380	66	

+ Zahl ohne HBsAg-positive Personen

() Anti-HBs-positive und Anti-HBc-negative Personen

(/) Anti-HBc-positive und Anti-HBs-negative Personen

// Zahl mit zusätzlich positivem HBsAg

Tabelle 5: Geschlechtsspezifische Häufigkeit von
serologischen Hepatitis-B-Markern

Männlich

Alters- gruppe	Gesamt- zahl	Anti-HBs positiv		Anti-HBc ⁺ positiv		HBsAg positiv	
		Zahl	%	Zahl	%	Zahl	%
0-14 Jahre	94	30	32	13	14	7	7
15- 50 Jahre	345	255	74	257	74	37	11
Summe	439	285	65	270	62	44	10

Weiblich

Alters- gruppe	Gesamt- zahl	Anti-HBs positiv		Anti-HBc ⁺ positiv		HBsAg positiv	
		Zahl	%	Zahl	%	Zahl	%
0-14 Jahre	111	31	28	14	13	4	4
15- 50 Jahre	25	18	72	15	60	2	8
Summe	136	49	36	29	21	6	4

⁺ auch HBsAg-positive Personen berücksichtigt

3.2.2 Häufigkeit von Anti-HBc

Auch beim Anti-HBc kam es zunächst zu einer Abnahme von 42% (5 von 12 Neugeborenen waren positiv) auf 6% (2 von 34 Kindern zwischen 6 bis 12 Monaten). Wie beim Anti-HBs blieb die Häufigkeit von Anti-HBc bis zum 14. Lebensjahr relativ niedrig mit 14%. Dann folgte ebenfalls ein steiler Anstieg auf 62% in der Altersgruppe vom 15. bis 19. Lebensjahr (13 von 21 Personen waren positiv), gefolgt von einem langsamen weiteren Anstieg auf maximal 77% (10 von 21 Personen waren positiv) in der Altersgruppe von über 50 Jahren.

Insgesamt waren 62% der erwachsenen Blutspender (273 von 370) und 55% aller untersuchten Personen (334 von 575) Anti-HBc positiv.

Es bestand kein Geschlechtsunterschied in der Häufigkeit Anti-HBc-positiver Personen (siehe Tab. 5).

3.2.3 Häufigkeit von HBsAg

HBsAg wurde lediglich bei einem einzigen von 59 Neugeborenen und Kindern bis zum ersten Lebensjahr gefunden (siehe Tab.4). Besonders häufig war HBsAg in der Altersgruppe vom ersten bis vierten Lebensjahr (8 von 81 Kindern positiv = 10%) und ab dem 18.Lebensjahr (39 von 370 Personen = 11%).

Es fand sich ein geringer, aber nicht signifikanter Unterschied in der Häufigkeit von HBsAg bei Personen männlichen und weiblichen Geschlechts. 9 von 98 Jungen (9%) und 3 von 107 Mädchen (3%) bis zum Alter von 14 Jahren waren HBsAg positiv. Bei den Blutspendern betrug die Relation 37 von 345 Männern (11%) gegenüber 2 von 25 Frauen (8%) (siehe Tab.5).

3.2.4 HBeAg bei HBsAg-positiven Personen

Der Prozentsatz der HBeAg und gleichzeitig HBsAg-positiven Personen schwankte in der relativ kleinen Probandengruppe außerordentlich stark. Eine Altersabhängigkeit des Prozentsatzes der HBeAg-positiven HBsAg-Träger war nicht erkennbar. Insgesamt waren jedoch 19 von 50 HBsAg-positiven Personen (38%) auch

HBeAg positiv (siehe Tab.4).

3.2.5 Konzentration und Subtyp des HBsAg

Insgesamt wiesen 12 von 50 HBsAg-positiven Personen HBsAg-Konzentrationen von weniger als 5 ng/ml auf. Diese Personen fanden sich in allen Altersgruppen mit Ausnahme der über 50-jährigen. In der Mehrzahl der positiven Personen wurden jedoch HBsAg-Konzentrationen zwischen 64 bis 1023 (13 von 50 Personen) und zwischen 1024 bis 16383 ng/ml (11 von 50 Personen) gefunden. Der arithmetische Mittelwert der Konzentration, der sehr stark von wenigen Seren mit sehr hoher Konzentration beeinflusst wurde, lag bei Kindern unter 10 Jahren bei 13359 ng/ml. Bei Erwachsenen wurde mit Anstieg des Alters ein Rückgang der mittleren HBsAg-Konzentration registriert (siehe Tab.6). Die mittlere HBsAg-Konzentration aller positiven Seren betrug 8845 ng/ml.

Der Subtyp des HBsAg konnte bei 30 der 50 HBsAg-positiven Personen bestimmt werden. Die Typisierung gelang in der Regel nicht bei geringen HBsAg-Konzentrationen (keine Typisierung bei 12 Seren mit einer HBsAg-Konzentration von weniger als 5 ng/ml und eine Typi-

Tabelle 6: Häufigkeit und Konzentration von HBsAg in verschiedenen Altersgruppen

Altersgruppe	Gesamt- zahl	HBsAg positiv Zahl	HBsAg positiv %	Mittlere HBsAg Kon- zentration (ng/ml)
bis 12 Monate	59	1	2	8190
1-9 Jahre	125	9	7	13933
10-19 Jahre	42	4	10	4685
20-29 Jahre	190	18	9	10437
30-39 Jahre	97	14	14	6994
40-49 Jahre	49	3	6	1319
über 50 Jahre	13	1	8	180
Summe	575	50	9	8845

sierung bei 6 Seren mit einer HBsAg-Konzentration zwischen 5 bis 64 ng/ml). Mit einer einzigen Ausnahme wiesen alle 30 typisierbaren HBsAg-positiven Seren den Subtyp ad auf. Das einzige Serum vom Subtyp ay wurde bei einem 30-jährigen Blutspender gefunden (9000 ng/ml HBsAg).

3.2.6 Gesamtdurchseuchung mit Hepatitis B

Um die gesamte Durchseuchung mit Hepatitis B in den verschiedenen Altersgruppen zu ermitteln, wurde die Zahl der Personen bestimmt, die einen oder mehrere Hepatitis-B-Marker im Serum aufwiesen. Von insgesamt 334 HBsAg-negativen und Anti-HBs-positiven Seren waren 82 (25%) Anti-HBc negativ, während nur 9 von 256 (4%) HBsAg-negativen und Anti-HBc-positiven Seren kein Anti-HBs aufwiesen (siehe auch Tab.4). Die letzte Spalte der Tab.4 und Abbildung 1 gibt deshalb die Zahl wieder, die entweder Anti-HBs oder Anti-HBc oder HBsAg positiv waren, oder eine Kombination dieser Marker aufwiesen. Ähnlich wie bereits bei 3.2.1 und 3.2.2 beschrieben, findet sich auch hier ein Abfall der Häufigkeit von 67% bei Neugeborenen auf 18% bei 6 bis 12 Monate alten Kindern. Nach einem

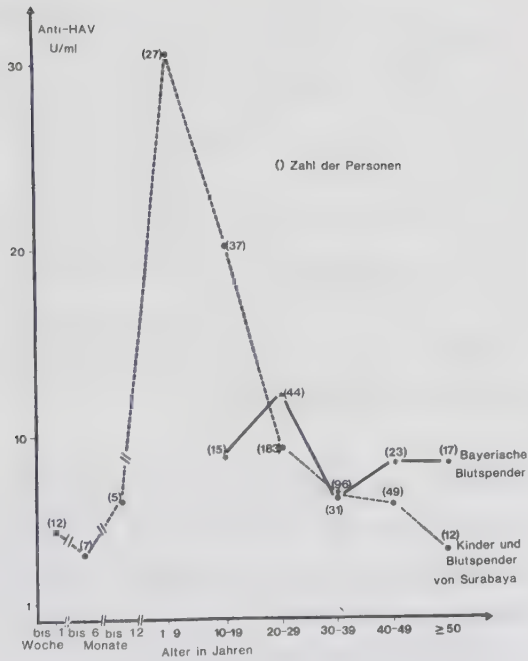
leichten Anstieg auf etwa ein Drittel bis zum Alter von 14 Jahren folgt ein steiler Anstieg auf über 80% in der Altersgruppe der über 14-jährigen auf maximal 94% bei den 40- bis 49-jährigen.

3.3 Stärke der humoralen Immunantwort

3.3.1 Titration von Anti-HAV

In Abbildung 2 ist der geometrische Mittelwert der Anti-HAV-Konzentration bei Anti-HAV-positiven Personen verschiedenen Alters aufgetragen. Als Vergleichsgruppe dienten bayerische Blutspender (20). In der zahlenmäßig starken Altersgruppe der 20- bis 29-jährigen Personen fand sich kein Unterschied im mittleren Anti-HAV-Titer zwischen Personen aus Indonesien und Bayern. Neugeborene Indonesier zeigten kaum niedrigere Anti-HAV-Titer als erwachsene Personen. Nach einem Abfall der mittleren Anti-HAV-Konzentration bis zum 6. Monat kam es zu einem steilen Anstieg der mittleren Konzentration auf sehr hohe Werte in der Altersgruppe der 1- bis 9-jährigen. Dann fiel die Konzentration mit zunehmendem Alter zuerst schneller und dann langsamer wieder ab.

Abbildung 2: Mittlere Anti-HAV-Konzentration in verschiedenen Altersgruppen von Personen aus Surabaya und von bayerischen Blutspendern



3.3.2 Titration von Anti-HBs

Die in Abbildung 3 gezeigten geometrischen Mittelwerte der Anti-HBs-Konzentration der verschiedenen Altersgruppen HBsAg-negativer indonesischer Blutspender unterscheiden sich stark von den Mittelwerten, die bei bayerischen Blutspendern gefunden wurden (Frösner G.G., persönliche Mitteilung). Die Mittelwerte der indonesischen Blutspender schwankten zwischen 112 mIU/ml in der Altersgruppe der 1- bis 9-jährigen und 471 mIU/ml in der Altersgruppe der über 50-jährigen, ohne daß eine klare Altersabhängigkeit zu erkennen gewesen wäre. Demgegenüber fanden sich in den meisten Altersgruppen der bayerischen Blutspender 5- bis 10-fach höhere geometrische Mittelwerte der Anti-HBs-Konzentration.

Die in Tab. 7 wiedergegebene Konzentrationsverteilung von Anti-HBs bei Anti-HBs-positiven und HBsAg-negativen Seren zeigte einen hohen Prozentsatz (43%) mit Konzentration zwischen 80 und 1280 mIU/ml. Grenzwertige Titer (weniger als 5 mIU/ml) waren in 28% vertreten.

Abbildung 3: Geometrischer Mittelwert der Anti-HBs-Konzentration in verschiedenen Altersgruppen von Personen aus Surabaya und aus Bayern



Tabelle 7:
Konzentrationsverteilung von Anti-HBs in verschiedenen
Altersgruppen von Personen aus Surabaya

Altersgruppe	Gesamtzahl Anti-HBs der positiven Personen	Anti-HBs Konzentration (mIU/ml)					
		5	5-19	20-79	80-319	320-1280	>1280
bis 1 Woche bis 6 Monate bis 12 Monate	8 6 6	1 3 5	2 2 0	1 1 0	3 0 1	0 0 0	1 0 0
1-4 Jahre 5-9 Jahre 10-14 Jahre 15-19 Jahre	21 10 6 14	15 5 5 3	3 1 0 1	1 0 0 1	0 4 1 6	1 0 0 2	1 0 0 1
20-29 Jahre 30-39 Jahre 40-49 Jahre 50-59 Jahre über 60 Jahre	131 68 39 10 1	27 18 6 3 0	17 13 12 3 1	9 5 3 0 0	41 19 12 2 0	29 12 5 1 0	8 1 1 1 0
Summe	320 (100%)	91 (28%)	55 (17%)	21 (6%)	89 (28%)	50 (16%)	14 (4%)

3.3.3 Titration von Anti-HBc

In Abbildung 4 sind die geometrischen Mittelwerte der Anti-HBc-Titer in den verschiedenen Altersgruppen HBsAg-negativer Personen dargestellt.

Bei den indonesischen Blutspendern fällt eine leichte Abnahme mit zunehmendem Alter auf. Mit Ausnahme der unter 20-jährigen Blutspender weisen alle Altersgruppen 3- bis 6-fach niedrigere mittlere Anti-HBc-Titer auf als bayerische Blutspender.

Auch die in Tab. 8 dargestellte Titerverteilung von Anti-HBc in den verschiedenen Altersgruppen zeigt, daß ein hoher Prozentsatz der positiven Blutspender (47%) niedrigere Titer als 1:10 aufweist. Diese Titer liegen damit nahe der Grenze der Nachweisbarkeit. Anti-HBc-Titer von größer als 1:1000 fehlen völlig.

Abbildung 4: Geometrischer Mittelwert des Anti-HBc-Titer
in verschiedenen Altersgruppen von Personen
aus Surabaya und aus Bayern

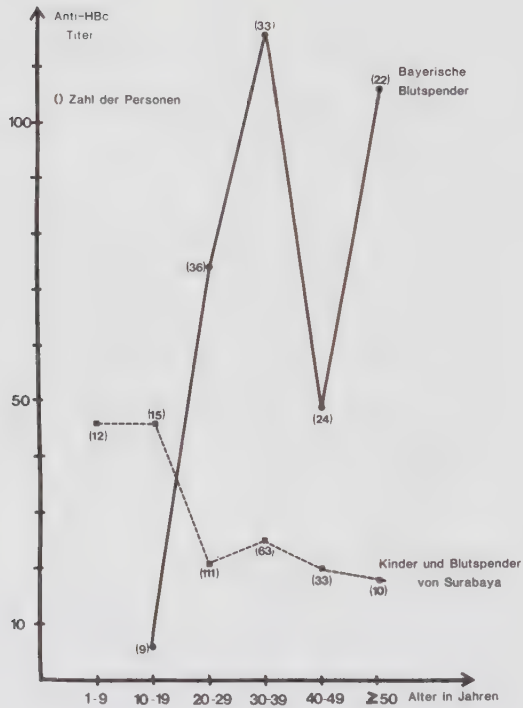


Tabelle 8: Tittersverteilung von Anti-HBc in verschiedenen Altersgruppen von HBsAg-negativen Personen aus Surabaya

Altersgruppe	Gesamtzahl Anti-HBc-positiver HBsAg-negativer Person	Anti-HBc-Titer				
		1:10	10-39	40-159	160-639	640
bis 1 Woche	0	0	0	0	0	0
bis 6 Monate	2	1	0	1	0	0
bis 12 Monate	2	0	1	1	0	0
1-4 Jahre	6	4	0	1	1	0
5-9 Jahre	6	3	2	1	0	0
10-14 Jahre	3	0	0	3	0	0
15-19 Jahre	12	5	3	4	0	0
20-29 Jahre	111	62	30	17	2	0
30-39 Jahre	63	22	27	14	0	0
40-49 Jahre	33	16	15	1	1	0
über 50 Jahre	10	4	1	2	3	0
Summe	248 (100%)	117 (47%)	79 (32%)	45 (18%)	7 (3%)	0 (0%)

3.3.4 Titration der Röteln-Antikörper

Um zu prüfen, ob die humorale Immunantwort bei den indonesischen Blutspendern im Vergleich zu den bayerischen Blutspendern generell erniedrigt ist, wurde bei den 370 indonesischen Blutspendern und bei 315 bayerischen Blutspendern die Häufigkeit und der Titer der Röteln-Antikörper bestimmt (siehe Tab. 9a, b und Abbildung 5).

Die Altersgruppen der unter 30-jährigen Blutspender wiesen in beiden Vergleichsgruppen etwa gleiche mittlere Röteln-Titer bei Antikörper-positiven Personen auf. In den höheren Altersgruppen wurden jedoch bei bayerischen Blutspendern wesentlich niedrigere Titer gefunden als bei indonesischen Blutspendern.

Die Durchseuchung mit Röteln scheint bei indonesischen Blutspendern langsamer vonstatten zu gehen als bei bayerischen Blutspendern. Nur 67% der 18- bis 19-jährigen indonesischen Blutspender sind Antikörper positiv im Vergleich zu 91% der bayerischen Blutspender.

Die maximale Durchseuchung der indonesischen Blutspender beträgt 85% in der Altersgruppe über 50 Jahre, während bereits ab dem 30. Lebensjahr 97% der bayerischen Blutspender immun sind.

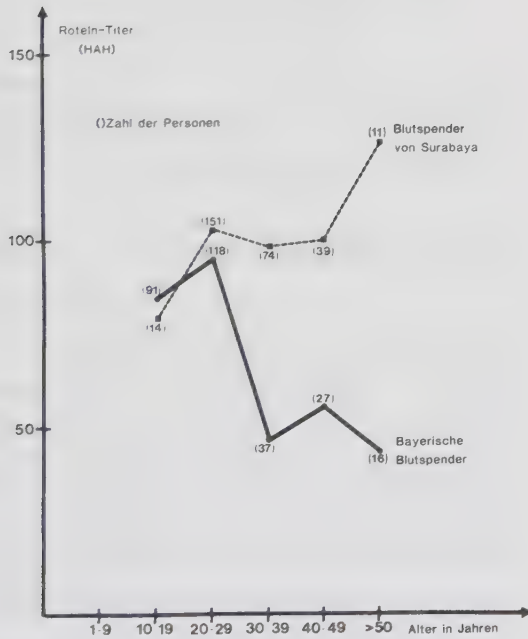
Tabelle 9a: Häufigkeit von Röteln-Antikörpern in verschiedenen Altersgruppen von Personen aus Surabaya

Altersgruppe	Gesamtzahl der unter- suchten Personen	Röteln-Anti- körper negativ Zahl	%
18-19 Jahre	21	7	33
20-29 Jahre	190	39	21
30-39 Jahre	97	23	24
40-49 Jahre	49	10	20
über 50 Jahre	13	2	15
Summe	370	81	22

Tabelle 9b: Häufigkeit von Röteln-Antikörpern in verschiedenen Altersgruppen von bayerischen Blutspendern

Altersgruppe	Gesamtzahl der Blutspender	Röteln-Anti- körper negativ	
		Zahl	%
18-19 Jahre	100	9	9
20-29 Jahre	134	16	12
30-39 Jahre	39	1	3
40-49 Jahre	29	1	3
über 50 Jahre	13	0	0
Summe	315	27	9

Abbildung 5: Titerverteilung von Röteln-Antikörper in verschiedenen Altersgruppen von Personen aus Surabaya und aus Bayern



4. Diskussion

Trotz weltweiter intensiver Forschungsarbeit und zahlreicher neuer Erkenntnisse über die Ätiologie, Pathogenese, Virologie, Serologie und Epidemiologie der Virushepatitis sind viele Fragen auf dem Gebiet der Epidemiologie noch ungeklärt.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, seroepidemiologische Daten über die Häufigkeit der Hepatitis A und B in Indonesien zu sammeln.

4.1 Durchseuchung mit Hepatitis A

Ausgedehnte epidemiologische Untersuchungen von Frösner et al (17) haben gezeigt, daß mit zunehmendem Alter bei einem ansteigenden Anteil der europäischen Bevölkerung Anti-HAV nachweisbar sind, wobei allerdings die hygienischen Lebensbedingungen eine wichtige Rolle spielen. So nimmt die zahlenmäßige Durchseuchung im europäischen Raum vom Norden mit 13 bis 17% zu den Mittelmeerländern mit bis zu 82% zu und steigt in den sog. Entwicklungsländern häufig über 90% an. Dies wird u.a. auch von Szmunness et al (37) dokumentiert, die Anti-HAV in außereuropäischen Ländern

untersuchten und folgende Durchseuchungsrate fanden: Israel 93,7% ⁺, Taiwan 89,4%, Senegal 74,5%.

Im Senegal sinkt der Prozentsatz der Anti-HAV-positiven Personen von 100% bei den 18- bis 19-jährigen auf 59% bei den über 49-jährigen. Von Ajdukiewicz und Mosley (1) wurden in Gambia bei 4- bis 9-jährigen Kindern eine Durchseuchung von 89% und bei 10- bis 14-jährigen eine solche von 94% berichtet.

Gandi et al (22) sahen in Indien bei Kindern ab dem 5. Lebensjahr eine Durchseuchungsrate von mehr als 50%, wobei kein Unterschied zwischen Stadt- und Landbevölkerung, Völkerstämmen oder sozialökonomischen Faktoren nachweisbar war.

⁺ Kark und Bar-Shani (25) konnten bei Rekruten der israelischen Streitkräfte nachweisen, daß der Prozentsatz von Anti-HAV bei Probanden von nahöstlicher Abstammung mit 84,4% deutlich höher liegt als bei solchen westlicher Abstammung (39,7%).

Schiefenhövel et al (33) beobachteten bei einer isolierten ethnischen Gruppe im Hochland von Neuguinea eine Durchseuchung von 93% bei folgender Altersverteilung:

0 - 9	Jahre	:	94%
10 - 19	"	:	90%
20 - 29	"	:	100%
30 - 39	"	:	100%
40 - 49	"	:	80%

Villarejos et al (40) fanden in Costa Rica bei 80% der 9-jährigen Anti-HAV. Bemerkenswert ist die Tatsache, daß der Prozentsatz von Anti-HAV-positiven Personen in den einzelnen Altersgruppen in Europa demjenigen in Asien und Afrika entgegengesetzt sein kann: in Europa steigt der Prozentsatz mit dem Alter der Bevölkerung an und ist bei Kindern am geringsten, während in Afrika und Asien die Situation gerade umgekehrt sein kann, d.h. der höchste Prozentsatz bei Kindern und Jugendlichen gefunden wird. Dies ist vermutlich durch ein häufiges Absinken der Anti-HAV-Konzentration unter die Nachweisgrenze bei älteren, bereits in früher Jugend infizierten Personen zu erklären.

Das in dieser Studie enthaltene Ergebnis zeigt, daß die Hepatitis A in Surabaya ebenfalls eine außerordentlich häufige Infektion bereits des Kindesalters ist. Praktisch alle Erwachsenen (98% aller Blutspender) sind Anti-HAV positiv und damit immun gegen Hepatitis A. Diese hohe und frühzeitige Durchseuchung mit Hepatitis A entspricht den Ergebnissen, die in anderen subtropischen Ländern beobachtet wurden (1, 22, 33, 37, 40).

Bei den Antikörpern, die bei den Neugeborenen nachgewiesen werden, handelt es sich um von der Mutter stammendes Anti-HAV der IgG-Klasse. Diese Antikörper können nach Studien von Franzen und Frösner (13) in manchen Fällen für länger als ein Jahr nach der Geburt nachgewiesen werden und bewirken vermutlich einen Schutz vor einer Hepatitis-A-Infektion im ersten Lebensjahr. Auch in der vorliegenden Arbeit nahm die Häufigkeit von Anti-HAV in den ersten Lebensmonaten ab und erreichte ein Minimum in der Altersgruppe der 1- bis 4-jährigen.

Frösner et al (21) konnten nachweisen, und Mathiesen (27) berichtet, daß in den Industrieländern Europas,

sowie in Amerika und Australien mit zunehmender Verbesserung der hygienischen und sozio-ökonomischen Verhältnisse die Häufigkeit der Hepatitis A nach dem 2. Weltkrieg deutlich abgenommen hat und im Kindesalter keine häufige Erkrankung mehr darstellt. Roggendorf et al (32) betonen, daß dies aber nur für die einheimische Bevölkerung zutrifft, während Gastarbeiter und deren Kinder infolge früher durchgemachter Infektionen in ihren Heimatländern ein anderes Durchseuchungsmuster mit einer anderen Altersverteilung zeigen.

Zusammenfassend kann man sagen, daß in Indonesien die Hepatitis A zwar eine gewisse sozial-medizinische Bedeutung hat, aber kein Problem hinsichtlich Spät- oder Folgeerkrankungen darstellt, da die Krankheit ganz im Gegensatz zur Hepatitis B stets ausheilt und keine Virusträger hinterläßt. Auch verläuft die akute Hepatitis-A-Infektion im Kindesalter im Gegensatz zum Erwachsenenalter meist klinisch leichter oder sogar subklinisch. Da die meisten Infektionen in Indonesien im Kindesalter erfolgen, besitzt diese Erkrankung im Gesamtkrankengut eine untergeordnete Rolle.

4.2 Durchseuchung mit Hepatitis B

In der vorliegenden Arbeit wurden 370 Blutspender und 205 Kinder in Surabaya untersucht. Bei 50 (9%) Personen fand sich HBsAg. Diese hohe HBsAg-Carrier-Rate von 10 bis 15% in Südost-Asien wird von Grossmann et al (23), Anderson et al (2), Prag (30) und Nørredam (30) bestätigt. Skinhøj et al (34) untersuchten in Dänemark 564 vietnamesische Flüchtlinge und betonten, daß die Hepatitis B eines der größten Risiken für den öffentlichen Gesundheitsdienst des Gastlandes darstellt. Sie fanden 10,4% der Probanden HBsAg positiv, wobei die Männer über 29 Jahre einen dreifach höheren Durchseuchungsgrad aufwiesen als die Frauen der gleichen Altersgruppe. Ab dem 20. Lebensjahr fanden sie einen bis auf 90% ansteigenden Prozentsatz Antikörper-positiver Personen bei konstanter HBsAg-Träger-rate. Dies beweist, daß in dem Heimatland der Flüchtlinge die Hepatitis-B-Infektion im frühen Kindesalter erfolgen muß. Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang die Tatsache, daß zahlreiche HBeAg-positive Probanden normale bzw. nur leicht pathologische Transaminasen aufwiesen, was auch von anderen Autoren bestätigt wird (12).

Eine nicht unwesentliche Rolle spielt in den sog. Entwicklungsländern die vertikale Übertragung, d.h. die Infektion des neugeborenen Kindes durch die meist chronisch infizierte Mutter. Sie führt beim Kind oft zur Entwicklung einer chronischen Hepatitis mit HBsAg-Trägertum, die in eine Leberzirrhose und wahrscheinlich auch in ein primäres hepatozelluläres Karzinom übergehen kann. Vor allem aber stellt sie ein erhebliches Reservoir für Hepatitis-B-Infektionen in allen Altersgruppen einer Gemeinschaft dar.

Während die vertikale Hepatitis-B-Übertragung in Dänemark bei fast 0% liegt, beträgt ihr Anteil an den Gesamtiinfektionen in Nigeria etwa 20% und in Taiwan (35) 30 bis 40%. Warum diese starken Unterschiede der vertikalen Übertragungsrate in den verschiedenen Ländern besteht, ist noch nicht völlig geklärt. Sicher ist, daß eine sehr enge Korrelation zwischen dem Vorhandensein eines HBeAg-Trägerstatus der meist symptomlosen Mutter und der vertikalen Übertragung auf das Kind besteht. In der vorliegenden Studie sind 19 der 50 HBsAg-positiven Personen HBeAg positiv (38%) und damit potentielle Überträger des Hepatitis E Virus.

Für das Neugeborene sind folgende Infektionswege möglich: intrauterin auf diaplazentarem Wege, sub und post partum durch Verschlucken von Fruchtwasser, mütterlichem Blut oder sonstigen Sekreten der Mutter und durch Hautverletzungen (Zangenentbindung oder Vacuum-Extraktion).

Da HBsAg nur selten in der Muttermilch (26, 10, 5, 4) gefunden wird, kommt dies als Infektionsquelle kaum in Betracht, zumal die vertikale Übertragung gleich häufig bei gestillten und nicht gestillten Kindern von HBsAg-positiven Müttern nachgewiesen wurde.

Bemerkenswert ist die Tatsache, daß bei der Übertragungsrate von symptomlosen HBsAg-Trägerinnen rassische Unterschiede gefunden wurden. Sie beträgt für Europäer fast 0%, für Asiaten (außer Chinesen) 8% und für Chinesen 64% (2).

Die infizierten Neugeborenen sind meist symptomlos und anikterisch und werden erst etwa ab dem 2. bis 3. Lebensmonat HBsAg positiv. Nur ein ganz kleiner Prozentsatz von ihnen entwickelt eine akute oder gar fulminante Hepatitis (5).

Welch große Bedeutung das Vorhandensein eines Carriers innerhalb einer Familie hat, haben die epidemiologischen Untersuchungen von Barret et al (3) gezeigt. Sie untersuchten zwei isoliert liegende Eskimo-Dörfer in Alaska, die in einem Gebiet mit hoher Durchseuchungsrate lagen. Sie betonten, daß in dieser Gegend weder therapeutische noch diskriminierende Injektionsmethoden (Fixer) existieren. Sie fanden bei 418 getesteten Seren eine Infektionsrate von 54,8%. Diese Zahl beinhaltet 13,8% HBsAg-positive Personen und 40,9% mit Anti-HBs.

Bemerkenswert war die Tatsache, daß in beiden Dörfern Hausgemeinschaften mit 6 oder mehr Familienmitgliedern signifikant mehr Hepatitis-B-Infektionen aufwiesen als solche mit weniger als 6 Personen, und daß Haushalte mit mindestens einem HBsAg-positiven Carrier eindeutig mehr seropositive Familienmitglieder hatten als solche ohne einen Carrier.

Das bestätigt die Schlußfolgerung von Ricci et al (31) und Cherubin et al (6), daß niedriger Lebensstandard und enges Beisammenwohnen mit einer höheren Frequenz von Hepatitis-B-Infektionen korreliert.

Mazzur und Jones (29) untersuchten im Jahre 1974 bei 771 Einheimischen der British Salomon Islands das Vorkommen von HBsAg und Anti-HBs. Sie fanden bei männlichen Personen einen höheren Prozentsatz (12%) als bei weiblichen (8%) und eindeutig mehr HBsAg-Carrier bei Männern über 40 Jahren. Interessanterweise stieg der Prozentsatz der serologisch nachweisbaren Infektionen von der Altersgruppe der 1- bis 4-jährigen mit 11% auf 38% bei den 5- bis 9-jährigen an und erreichte seinen Höhepunkt mit 44% bei 15- bis 19-jährigen, um mit zunehmendem Alter langsam abzusinken. Weiter fanden sie, daß das Verhältnis von Antigen- zu Antikörperträgern bei Kindern unter 6 Jahren deutlich höher ist und daß diese Kinder mehr dazu neigen, ein HBsAg-Trägertum zu entwickeln, als Antikörper zu bilden.

Diese Beobachtungen decken sich mit den eigenen vorliegenden Untersuchungen. Die in dieser Studie gefundene hohe Häufigkeit von Anti-HBs und Anti-HBc bei Neugeborenen mit darauf folgender Abnahme des Prozentsatzes der positiven Kinder bis zum 12. Lebensmonat zeigt, daß auch diese Antikörper wie Anti-HAV passiv von der Mutter übertragen werden. Sie können nicht als Folge einer möglicherweise intrauterin erworbenen

Infektion gesehen werden. Da von Impfstudien bekannt ist, daß auch geringste Mengen von Anti-HBs vor einer Erkrankung an Hepatitis B schützen können (36), muß angenommen werden, daß in den ersten Lebensmonaten auch für die Hepatitis B ein Nestschutz besteht.

Bemerkenswert scheint auch, daß nur ein relativ kleiner Teil aller Hepatitis-B-Infektionen in Indonesien perinatal erworben wird. Obwohl die Hepatitis-B-Trägerrate in der erwachsenen Bevölkerung wie bereits beschrieben bei etwa 11% liegt und etwa 40% dieser HBsAg-Träger Anti-HBeAg positiv sind und demnach als infektiös angesehen werden müssen (23).

Diese Annahme wird unterstützt durch den relativ geringen Prozentsatz der Kinder (18%) in den Altersgruppen von 6 bis 12 Monaten, die irgendeinen Hepatitis-B-Marker aufwiesen. Zudem dürften viele dieser Anti-HBs und Anti-HBe-positiven Kinder die Antikörper noch von den Müttern besitzen. Diese Daten stehen im Gegensatz zu Beobachtungen in Taiwan, wo bis zu 30% aller Hepatitis-B-Infektionen perinatal erworben werden (35).

Bis ins Alter von 14 Jahren nimmt die Häufigkeit der Hepatitis-B-Marker bei indonesischen Kindern nur langsam zu. Die Mehrzahl der Hepatitis-B-Infektionen erfolgt in Surabaya offensichtlich nach dem 10. Lebensjahr. In diesem Zeitraum steigt der Prozentsatz der Personen mit Hepatitis-B-Marker von 33% (10 bis 14 Jahre) auf 86% (15 bis 19 Jahre). Ab dem 30. Lebensjahr wird eine Durchseuchung von über 90% erreicht. Damit wird praktisch jeder Bewohner von Surabaya im Laufe seines Lebens mit Hepatitis B infiziert.

Die Gründe für die hohe Infektionshäufigkeit im Adoleszenten-Alter sind nicht eindeutig zu ermitteln. Einmal erfolgt bei männlichen Moslems, die einen Großteil der Bewohner von Surabaya ausmachen, eine rituelle Beschneidung meist zwischen dem 10. und dem 13. Lebensjahr. Diese Beschneidung wird meist von nicht medizinisch geschulten Personen durchgeführt. Eine Hepatitis-B-Übertragung erscheint vor allem durch die mangelhafte Sterilisation der benutzten Instrumente möglich. Oft wird für mehr als 10 Kinder dasselbe Instrument ohne zwischenzeitliche Reinigung verwendet. Auch die Sitte, vor der Prozedur auf den Penis zu

blasen bzw. zu spucken, könnte zur Hepatitis-B-Übertragung führen.

Weiterhin spielt der viel freiere und frühere Kontakt der Knaben mit der Öffentlichkeit und die damit verbundene erhöhte Infektionsgefährdung eine gewisse Rolle. Im Gegensatz zu den Knaben bleiben die Mädchen länger im Haus und Garten unter der mütterlichen Aufsicht; eine Interpretation, die auch Mazzur und Jones (29) für eine gelegentlich beobachtete höhere Durchseuchung von männlichen Personen geben.

Ob auch sexuelle Kontakte der Jungen in dieser Altersgruppe einschließlich der Homosexualität eine Rolle spielen, kann nicht mit Sicherheit gesagt werden.

Dagegen scheinen Massenimpfungen (Pocken, TBC, Cholera) und andere ärztliche oder zahnärztliche Behandlungen für die Höhe der Hepatitis-B-Häufigkeit der Adoleszenten keine Rolle zu spielen. Massenimpfungen erfolgen meist im frühen Kindesalter und ärztliche oder zahnärztliche Behandlungen sind in diesem Lebensabschnitt selten. Andere kulturelle oder religiöse Verhaltensweisen, die zu einer parenteralen Inokulation von infektiösem Blut führen könnten (z.B.

Tätowierung), sind nicht bekannt.

Um die serologischen Daten aus Surabaya in ihrer Bedeutung richtig einordnen zu können, sollen hier einige Zahlen von Untersuchungen bei Blutspendern aus verschiedenen anderen Ländern angeführt werden.

Frösner et al (19) konnten bei deutschen Blutspendern in 8% Anti-HBc, in 4,8% Anti-HBs und in 3,3% Anti-HBe nachweisen. Alle drei Marker stiegen prozentual mit zunehmendem Alter an. Der Prozentsatz von HBsAg-Carrier schwankte zwischen 0,5 und 1%.

Tedder et al (39) fanden bei 1853 englischen Blutspendern insgesamt 38 Probanden mit Antikörpern, was nur 2,05% entspricht. Davon waren 8 Personen Anti-HBc, Anti-HBe und Anti-HBs positiv, 9 Anti-HBc und Anti-HBs positiv und 1 Person Anti-HBe und Anti-HBc positiv.

Im Senegal wurde von Maupas et al (28) ähnlich wie in Indonesien nachgewiesen, daß 12% aller Blutspender HBsAg positiv sind und 90% serologische Hinweise auf eine frische bzw. früher durchgemachte Hepatitis B haben.

4.3 Stärke der humoralen Immunantwort gegen Hepatitis A, B und Röteln

Die vorliegende Untersuchung zeigte, daß in Indonesien etwa 25% der Anti-HBs-positiven Personen kein Anti-HBc aufwiesen. Nur Anti-HBs-positive Personen werden dabei in allen Altersgruppen gefunden. Hingegen ist der Prozentsatz der Anti-HBc-positiven und Anti-HBs-positiven Personen mit 4% relativ gering. Nur Anti-HBc-positive Personen wurden nur bei 20- bis 40-jährigen Blutspendern nachgewiesen.

Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zu in Europa gemachten Beobachtungen, daß Anti-HBc wesentlich häufiger isoliert auftritt als Anti-HBs und damit vermutlich einen besseren Durchseuchungsmarker darstellt.

Als Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse könnte folgendes dienen:

1. Die Bevölkerung von Surabaya bildet aufgrund genetischer oder anderer Ursachen nach einer Hepatitis-B-Infektion häufiger und besser Anti-HBs als Anti-HBc.
2. Anti-HBs persistiert nach einer Infektion möglicherweise aus epidemiologischen Gründen (Booster-

reaktion durch Reexposition gegen HBsAg oder Hepatitis B Virus) länger als bei Anti-HBc.

3. Es handelt sich bei nur Anti-HBs- oder nur Anti-HBc-positiven Testergebnissen um falsch positive Ergebnisse.

Vermutlich treffen alle drei Erklärungsmöglichkeiten bei einem gewissen Teil der untersuchten Bevölkerungsgruppen zu.

Wie unter 3.3.3 aufgeführt, weist ein beträchtlicher Teil (47%) der Anti-HBc-positiven Personen einen Titer unter 1:10 und damit knapp über der Nachweisgrenze auf. Hohe Titer über 1:1000 fehlen völlig.

In 3.3.2 ist jedoch gezeigt, daß bei der überwiegenden Mehrzahl (72%) der Anti-HBs-positiven Personen mehr als 5 mIU/ml Anti-HBs gefunden wurde. Dies liegt deutlich über der Nachweisgrenze des verwendeten Testes von etwa 1 mIU/ml.

Somit erscheint die Immunantwort gegen HBsAg relativ besser nachweisbar zu sein als gegen HBcAg, was den hohen Prozentsatz der nur Anti-HBs-positiven Personen erklären könnte. Es könnte sich jedoch auch teilweise um

falsch positive Reaktionen handeln. Von Hepatitis-B-Vakzine-Studien ist bekannt, daß sowohl der Anti-HBs- als auch der Anti-HBc-Test wiederholbare falsch positive Reaktionen erbringen kann. Nach Impfung von nur Anti-HBs- oder nur Anti-HBc-positiven Personen erfolgt in etwa der Hälfte der Fälle keine Boosterreaktion, sondern eine primäre Antikörper-Antwort.

Diese Ergebnisse lassen vermuten, daß die Immunantwort gegenüber Hepatitis B in verschiedenen Bevölkerungsgruppen unterschiedlich ausgeprägt sein kann. Es wurden deshalb hier in den verschiedenen Altersgruppen erwachsener Blutspender von Surabaya die mittlere Anti-HBs- und die mittlere Anti-HBc-Konzentration bestimmt. Als eine Vergleichsgruppe dienten bayerische Blutspender (20). Es zeigte sich, daß in allen Altersgruppen bayerische Blutspender wesentlich höhere mittlere Anti-HBs-Titer aufwiesen, als Blutspender in Indonesien. Die unterschiedliche Anti-HBs-Antwort kann kaum aufgrund eines verschiedenen Infektionsalters erklärt werden. Wie unter 3.2.6 beschrieben, erfolgt die Hepatitis-B-Infektion in Surabaya in über der Hälfte der Fälle zwischen dem 14. bis 19. Lebensjahr, während bei bayerischen Blutspendern die

Infektionen relativ häufig zwischen dem 20. bis 29. Lebensjahr (20) stattfinden. Zudem weisen auch 18 bis 19 Jahre alte Anti-HBs-positive Blutspender aus Surabaya, deren Großteil vermutlich erst vor kurzer Zeit infiziert worden ist, nur niedrige Anti-HBs-Konzentrationen auf.

Auch der mittlere Anti-HBc-Titer ist bei älter als 20-jährigen Blutspendern aus Surabaya deutlich niedriger als bei bayerischen Blutspendern. Andererseits wurde kein Unterschied in den mittleren Anti-HAV-Konzentrationen verschiedener Altersgruppen bei Anti-HAV-positiven Blutspendern aus Surabaya und aus Bayern gefunden. Indonesische Blutspender über 30 Jahre weisen sogar höhere Röteln-Titer auf als bayerische Blutspender. Letzteres kann dadurch erklärt werden, daß die Durchseuchung mit Röteln in Surabaya langsamer erfolgt als in Bayern (siehe 3.3.4). Dadurch liegt bei einem größeren Prozentsatz der indonesischen Blutspender die Röteln-Infektion relativ kurze Zeit zurück, was zu höheren Röteln-Antikörpertitern führt.

Die beschriebenen Ergebnisse lassen bei Indonesiern eine herabgesetzte humorale Immunantwort selektiv

gegenüber Hepatitis B vermuten. Die Antikörperbildung gegen andere virale Erreger, wie Hepatitis A Virus oder Rötelnvirus erfolgt in gleicher Stärke wie bei bayerischen Blutspendern.

Die erhaltenen Ergebnisse geben Raum zu einer Spekulation. Eine selektiv gegenüber Hepatitis-B-herabgesetzte Immunantwort könnte nach einer Infektion die Fähigkeit zur Eliminierung der Hepatitis B vermindern. Damit entstehen in Indonesien, aber möglicherweise auch in anderen asiatischen oder afrikanischen Ländern relativ häufig nach einer Infektion chronische Hepatitis-B-Oberflächenantigen-Träger. Das Blut dieser Träger ist häufig infektiös, was aus dem hohen Prozentsatz der HBeAg-positiven HBsAg-Träger in asiatischen Ländern geschlossen werden kann.

Ein höherer Prozentsatz von Virusträgern, deren Blut infektiös ist, könnte wiederum verantwortlich für die höhere Infektionsrate mit Hepatitis B und die weite Verbreitung der Hepatitis B in diesen Ländern sein.

Die unterschiedliche Immunantwort verschiedener Bevölkerungsgruppen gegenüber Hepatitis B könnte genetisch

bedingt sein.

Zur Absicherung der obigen Hypothese sind jedoch weitere kontrollierte Studien in genetisch definierten Bevölkerungsgruppen, die unter gleichen oder ähnlichen epidemiologischen Bedingungen leben, notwendig. Außerdem müssen weitere epidemiologische Studien in verschiedenen Teilen der Welt zeigen, daß tatsächlich eine umgekehrte Beziehung zwischen der Häufigkeit chronischer Träger und der Stärke der Immunantwort gegenüber Hepatitis B besteht.

5. Zusammenfassung

In Surabaya/Indonesien wurden Seren von 370 Blutspendern und 205 Kindern mit nicht-hepatischen Erkrankungen gesammelt und auf die Häufigkeit serologischer Hepatitis-A und -B-Marker untersucht.

Alle 12 untersuchten Neugeborenen wiesen wahrscheinlich mütterliches Anti-HAV auf. Mit steigendem Lebensalter nimmt der Prozentsatz der Anti-HAV-positiven Kinder zunächst ab (11% von 81 Kindern in der Altersgruppe der 1- bis 4-jährigen). Dann folgte ein schneller Anstieg der Antikörper-positiven Personen auf 96% von 190 Personen in der Altersgruppe der 20- bis 29-jährigen. Praktisch alle Erwachsenen in Surabaya sind damit immun gegen Hepatitis A und diese Infektion hat demnach dort nur im Kindesalter eine gewisse klinische Bedeutung.

9% aller untersuchten Seren (50 von 575) sind HBsAg positiv, ohne daß hier eine Altersabhängigkeit zu verzeichnen ist. 19 der HBsAg-positiven Seren (38%) zeigen zudem HBeAg, was auf einen relativ hohen Prozentsatz von infektiösen HBsAg-Trägern in der Bevölkerung schließen läßt. HBsAg- und HBeAg-positive

Mütter sind die wichtigste Infektionsquelle für Neugeborene (perinatale Hepatitis). Der Anstieg der Häufigkeit von Anti-HBs und Anti-HBc in den verschiedenen Altersgruppen zeigte jedoch, daß die überwiegende Mehrzahl der Hepatitis-B-Infektionen in Surabaya zwischen dem 10. und dem 20. Lebensjahr erworben wird. Der Prozentsatz der Personen mit Hepatitis-B-Marker steigt von 32% in der Altersgruppe der 5- bis 9-jährigen auf 81% in der Altersgruppe der 20- bis 29-jährigen.

Im Gegensatz zu europäischen Ländern wird Anti-HBs häufiger gefunden als Anti-HBc. Die erzielten mittleren Antikörperkonzentrationen gegen beide Antigene sind jedoch deutlich niedriger als bei bayerischen Blutspendern. Es handelt sich nur um eine selektive Verminderung der Antikörperbildung gegen Hepatitis-B-Antigene. Die mittleren Antikörpertiter gegen Hepatitis A und gegen Röteln entsprechen den bei bayerischen Blutspendern gefundenen Titern.

Literaturhinweise

1. Ajdukiewicz, A., Mosley, J.W.:
Hepatitis A virus in the Gambia
Lancet II, 966 (1979)
2. Anderson, K.E., Sun, S.C., Berg, H.S., Chang, N.K.:
Liver function and histology in asymptomatic
Chinese military personnel with hepatitis B
antigenemia
Digestive disease 19, 693-703 (1974)
3. Barret, D.H., Burks, J.M., McMahon, B., Elliot, S.,
Berquist, K.R., Bender, Th.R. and Maynard, J.E.:
Epidemiology of hepatitis B in two Alaska
communities
Am.J.Epidem. Vol 105, No.2, pg. 118-122 (1977)
4. Boxall, E.H., Flewett, T.H., Dane, D.S., Cameron,
C.H., McCallum, F.O., Lee, T.W.:
Hepatitis B surface antigen in breast milk
Lancet II, 1007 (1974)

5. Bubenzer, J., Joosten, R.:

Fulminante neonatale Hepatitis B bei asymptomatischer HBsAg-positiver Mutter

Med. Welt 29, 399-403 (1978)

6. Cherubin, C.E., Purcell, R.H., Lander, J.J.:

Aquisition of antibody of hepatitis B antigen in three socioeconomically different medical population

Lancet II, 149-151 (1972)

7. Deinhardt, F.:

Hepatitis B: Neue Aspekte, praktische Konsequenzen. Virologie und Epidemiologie

Schweiz.med.Wschr. 107, 505-510 (1977)

8. Deinhardt, F.:

Diagnostik und Immunprophylaxe bei der Virushepatitis

Medica 2, 9, 613-621 (1981)

9. Derso, A., Boxall, E.H., Tarlow, M.J., Flewett, T.H.:

Transmission of HBsAg from mother to infant in four ethnic groups

Brit.Med.J. I, 949-952 (1978)

10. Dienstag, J.L., Szmuness, W., Stevens, C.E. and
Purcell, R.H.:

Hepatitis A virus infection: New insights from
seroepidemiological studies

J.Inf.Dis.Vol. 137, No.3, 328-390 (1978)

11. Finestone, S.M., Kapikian, A.Z., Purcell, R.H.:

Hepatitis A: Detection by immune-electron micro-
scopy of a virus like antigen with acute illness
Science 128, 1026 (1973)

12. Franken:

Diagnostik der Virushepatitis

8. Colloquium Wuppertal 10.2.1979

13. Franzen, G., Frösner, G.G.:

Diaplacentare Übertragung mütterlicher Antikörper
gegen Hepatitis A Virus und ihre Persistenz im
Säuglingsalter

Klin.Wschr. 59, 409-410 (1981)

14. Frösner, G.G.:

Die Aussagekraft serologischer Untersuchungs-
methoden bei Viruspatienten

Med. Klin. 77, Nr.8, 236-245 (1982)

15. Frösner, G.G., Schomerus, H., Wiedmann, K.H.,
Zachoval, R., Bayerl, B., Bäcker, U., Gathof, G.A.,
Sugg, U.:
Diagnostic significance of quantitative determination of hepatitis B surface antigen in acute and chronic hepatitis B infection
Eur.J.Clin.Microbiol. 1, 52-58 (1982)
16. Frösner, G.G.:
Nachweis von Hepatitis-A-Antigen und -Antikörper zur Diagnose der Hepatitis-A-Infektion
Münch.med.Wschr. 119, 825-828 (1977)
17. Frösner, G.G., Brodersen, M., Papaevangelou, G.,
Sugg, U., Haas, H., Mushahwar, I.K., Overby, L.R.,
Deinhardt, F.:
Detection of HBeAg and anti HBe in acute hepatitis B by a sensitive radioimmunoassay
J.med.Virol. 3, 67-76 (1978)

18. Frösner, G.G., Papaevangelou, G., Bütler, R.,
Iwarson, S., Lindholm, A., Courouce-Pauty, A.,
Haas, H. and Deinhardt, F.:
Antibody against hepatitis A in seven European
countries
Am.J.of Epidem. Vol.110, No.1, pg.63-69 (1979)

19. Frösner, G.G., Roggendorf, M., Frösner, H.-R.,
Gerth, H.J., Borst, U.E., Blochinger, G., Schmid, W.:
Epidemiology of hepatitis A and B in western
European countries and in Germans travelling
abroad
In: Viral hepatitis 1981 International Symposium
The Franklin Institute Press. Philadelphia
pg. 157-167 (1982)
(eds. Szmuness, W., Alter, H.J., Maynard, J.E.)

20. Frösner, G.G., Sugg, U., Schneider, W., Gerth, H.J.:
Hepatitis-B-Antikörper bei Blutspendern im
südwestdeutschen Raum
Münch.med.Wschr. 117, 81-82 (1975)

21. Frösner, G.G., Weiss, M., Scheid, R., Deinhardt, F.,
Gathof, G.A., Bäcker, U., Grossrau, E., Bär, A.:
Häufigkeit von Hepatitis-A- und -B-Markern bei
bayerischen Blutspendern
Münch.med.Wschr. 122, 221-233 (1980)
22. Frösner, G.G., Willers, H., Müller, R., Schenzle, D.,
Deinhardt, F., Höpken, W.:
Decrease in incidence of hepatitis A infections
in Germany
Infection 6, No.6, 259 (1978)
23. Gandi, B.M., Joshi, Y.K., Tandon, B.N.:
Prevalence of virus A exposure and viral hepatitis
A in India
Lancet, August 15, 1981
24. Grossmann, R.A., Beneson, M.W., Scott, M.R.:
An epidemiologic study of hepatitis B virus in
Bangkok, Thailand
Am.J.Epidem. 101, 144-159 (1975)

25. Kark, J.D. and Bar-Shani, S.:
Hepatitis A antibody in Israel Defence Forces
Recruits
J.med.Virol. 6, 341-345 (1980)
26. Linnemann, C.C., Goldberg, S.:
HBsAg in breast milk
Lancet II, 155 (1974)
27. Mathiesen, L.R.:
The hepatitis A virus infection
Liver 1, 81-109 (1981)
28. Maupas, P., Chiron, J.P., Barin, F., Louraget, P.,
Goudeau, A., Perrin, J., Denis, F., Diopmar, I.:
Efficacy of Hepatitis B Vaccine in Prevention of
Early HBsAg Carrier State in Children
Lancet I, 8215- 289-292 (1981)
29. Mazzur, S. and Jones, N.:
Distribution and persistence of hepatitis B
surface antigen and antibody in a Melanesian
population
Am.J.Epidem. Vol. 105, No.2, pg. 107-111 (1977)

30. Prag, J., Nørredam, K.:
Hardvendel U. Helbredstilstanden hos 150 non-
khmerer de første 30 maneder
Danmark, Ugeskrift for alger 191, 3022-3028 (1979)
31. Ricci, G., DeBac, C., Caramina, F.:
Carriers of hepatitis B antigen: An epidemiologic
and histologic study
J.Inf.Dis. 128, 125-128 (1973)
32. Roggendorf, M., Panitz, G., Scheid, R., Bayerl, B.,
Frösner, G.G., Deinhardt, F.:
Shift in Hepatitis A Epidemiology in Germany:
Population Distribution of Hepatitis A Virus
Antibodies of the Immoglobulin M Class
Infection, 8Jg., (Vol.8, No.6, s.262-266/1980)
33. Schiefenhövel, W., Jüptner, H., Frösner, G.G.:
Seroepidemiologische Untersuchungen zur Fest-
stellung des Grades der Isoliertheit und der
Lebensbedingungen einer Bevölkerungsgruppe aus
dem Hochland von Neuguinea
Unveröffentlicht

34. Skinhøj, P., Aldershvile, J., Black, F., Kjersem, H.,
Kryger, P. and Mathiessen, L.R.:
Viral hepatitis in southeast Asian refugees
J.med.Virol. 7, 149-155 (1981)
35. Stevens, C.E., Beasley, R.P., Tsui, S., Lee, W.-Ch.:
Vertical transmission of hepatitis B antigen in
Taiwan
N.Engl.J.med. 292, 771-774 (1975)
36. Szmuness, W.:
Hepatocellular carcinoma and the hepatitis B
virus; Evidence of causal association
Prog.med. Virol. 24, 40-69 (1978)
37. Szmuness, W., Dienstag, J.L., Purcell, R.H., Stevens,
C.E., Wong, D.C., Ikram, H., Bar-Shani, S., Beasley,
R.P., Desmyter, J. and Gaon, J.A.:
The prevalence of antibody to hepatitis A antigen
in various parts of the world: A pilot study
Am.J.Epidem. Vol. 106, No.5, pg. 392-398 (1977)

38. Szmuness, W., Prince, A.M., Diebolt, G., Leblanc, L.,
Baylet, R., Massejeff, R. and Linhard, J.:
The epidemiology of hepatitis B infection in
Africa: Results of a pilot survey in the Republic
of Senegal
Am.J.Epidem. 98, 104-110 (1973)
39. Tedder, R.S., Cameron, C.H., Wilson-Croome, R.,
Howell, D.R., Colgrove, A. and Barbara, J.A.J.:
Contrasting patterns and frequency of antibodies
to the surface, cor, and e antigens of hepatitis
B virus in blood donors and in homosexual patients
J.med.Virol. 6, 323-332 (1980)
40. Villarejos, V.M., Provost, J.P., Ittensohn, O.L.,
McLean, A.A. and Hilleman, M.R.:
Seroepidemiological investigation of human hepatitis
caused by A, B and a possible third virus
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 152, 524-528 (1976)
41. Weiss, M.:
Seroepidemiologische Marker der Hepatitis A und
Hepatitis B bei bayerischen Blutspendern
Dissertation 1981

42. WHO Expert Committee on Viral Hepatitis:

Terminology of hepatitis viruses and antigens

Wkly.Epidem.Rec. 51, 365-366 (1976)

LEBENS LAUF

Name: Soebianto

Geburtsdatum: 15. Juli 1951

Geburtsort: Surabaya (Java)

Staatsangehörigkeit: indonesisch

Religion: Moslem

Wohnort: z.Zt. Paracelsusstraße 15, 5090 Leverkusen 1

Familienstand: ledig

Eltern: Soebandi, Architekt und Ehefrau
Soebandi, gb. Moertosia

Schulbildung: 1958-1964 Grundschule
1964-1967 Mittelschule
1967-1970 Oberschule - alle in Surabaya
Abitur am 27.10.1970

Wehrdienst: Juli-Oktober 1973 in Surabaya

Universitätsstudium: 10.01.1972 - 20.06.1975 Beginn des
Medizinstudiums an der Airlangga-
Universität in Surabaya
17.03.1977 Beginn des Medizinstudiums
an der Universität zu Köln

Ärztliche Prüfungen: 20. März 1979 Ärztliche Vorprüfung
in Köln
20. März 1980 I. Abschnitt der Ärzt-
lichen Prüfung in Köln
20. August 1982 II. Abschnitt der
Ärztlichen Prüfung in Köln
05. April 1984 schriftlicher Teil des
III. Abschnittes der Ärztlichen Prüfung
in Köln
24. Mai 1984 mündlicher Teil des III.
Abschnittes der Ärztlichen Prüfung
in Leverkusen

